

- 1 -

**Chinolin-, Isochin lin- und Phthalazinderivate als Antagonisten des
Gonadotropin freisetzenden Hormons**

This application claims the benefit of the filing date of U.S. Provisional Application
Serial No. 60/274,914 filed March 12, 2001, incorporated in its entirety herein.

Beschreibung

Das Gonadotropin freisetzende Hormon (GnRH) ist ein Hormon, welches
überwiegend, aber nicht ausschließlich, in Säugern von Nervenzellen des
Hypothalamus synthetisiert, über die Portalvene in die Hypophyse
transportiert und reguliert an die gonadotrophen Zellen abgegeben wird.
Durch Wechselwirkung mit seinem 7 Transmembrandomänen
aufweisenden Rezeptor stimuliert GnRH die Produktion und die Freisetzung
gonadotroper Hormone mittels der Second Messenger Inositol-1,4,5-
trisphosphat und Ca^{2+} -Ionen. Die durch GnRH ausgeschütteten
Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes
Hormon (FSH) stimulieren die Produktion von Sexualsteroiden und die
Keimzellreifung in beiden Geschlechtern. Zusätzlich zu GnRH (auch GnRH1
bezeichnet) gibt es zwei weitere Formen von GnRH, nämlich GnRH2 und 3.

Der GnRH-Rezeptor wird als pharmakologisches Target bei einer Reihe von
Erkrankungen verwendet, die von einer funktionierenden
Sexualhormonproduktion abhängig sind, beispielsweise Prostatakrebs,
prämenopausalem Brustkrebs, Endometriose und uterinen Fibroiden. Bei
diesen Erkrankungen können GnRH-Superagonisten oder -Antagonisten
erfolgreich eingesetzt werden. Eine mögliche weitere Indikation bildet
insbesondere die männliche Fertilitätskontrolle in Kombination mit einer
Substitutionsdosis von Androgenen.

Ein Vorteil von GnRH-Antagonisten im Vergleich zu Superagonisten ist ihre
unmittelbare Wirksamkeit bei der Blockierung der Gonadotropinsekretion.
Superagonisten bewirken anfänglich eine Überstimulation der Hypophyse,
die zu erhöhten Gonadotropin- und Sexualsteroidausschüttungen führt.

Diese hormonelle Reaktion wird aufgrund von Desensibilisierung und Herabregulierung der GnRH-Rezeptorkonzentrationen erst nach einer gewissen Verzögerung beendet. Möglicherweise können deshalb GnRH-Superagonisten, sowohl alleine als auch in Kombination mit Testosteron, die Spermaproduktion bei Männern nicht wirksam unterdrücken und sind somit nicht für die männliche Fertilitätskontrolle geeignet. Im Gegensatz dazu sind peptidische GnRH-Antagonisten, insbesondere in Kombination mit einer Substitutionsdosis von Androgen in der Lage, eine signifikante Oligozoospermie im Menschen hervorzurufen.

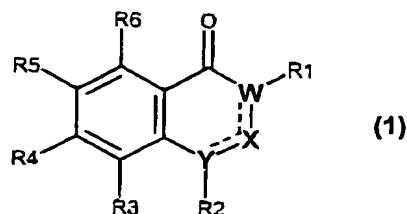
Peptidische GnRH-Antagonisten haben jedoch eine Reihe von Nachteilen. So weisen sie eine erheblich geringere Wirksamkeit als Superagonisten auf und müssen folglich in erheblich höheren Dosierungen verabreicht werden. Auch ist ihre orale Bioverfügbarkeit gering, sodass sie durch Injektion verabreicht werden müssen. Wiederholte Injektionen führen wiederum zu einer Verringerung der Compliance. Darüber hinaus ist die Synthese von peptidischen GnRH-Antagonisten im Vergleich zu nicht-peptidischen Verbindungen aufwendig und kostspielig.

Chinolin-Derivate als nichtpeptidische GnRH-Antagonisten werden beispielsweise in WO97/14682 offenbart. Bisher konnten jedoch keine nichtpeptidischen GnRH-Antagonisten auf den Markt gebracht werden.

Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, neue GnRH-Antagonisten bereitzustellen, die bekannten peptidischen Verbindungen überlegen sind und eine wirksame Alternative zu bekannten nichtpeptidischen Verbindungen darstellen. Die neuen GnRH-Antagonisten sollen sowohl eine hohe Wirksamkeit als auch eine hohe orale Bioverfügbarkeit besitzen. Weiterhin sollten sie einfach und mit möglichst geringen Kosten synthetisiert werden können.

- 3 -

Diese Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (1):



5

worin

R¹ (a) eine Acylgruppe -CO-R₁₁ oder CN ist, wobei R₁₁ ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 10 C-Atomen, oder eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenyl-, Furan- oder Thiophengruppe ist,

(b) eine Carbonsäureestergruppe -CO-OR₁₂ oder Carbonsäuramid-gruppe -CO-NR₁₂R₁₃ oder eine Gruppe -SO_x-R₁₂ mit X = 0, 1 oder 2 oder -SO₂-NR₁₂R₁₃ ist, wobei R₁₂ ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter Phenylrest ist und R₁₃ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sein kann,

oder

(c) die Gruppe -A-NR₁₄-CO-NR₁₅R₁₆ ist, worin A eine ggf. durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe substituierte Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen, insbesondere mit 1 C-Atom, eine Carbonylgruppe, ein

25

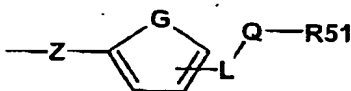
- 4 -

Sauerstoffatom oder die Gruppe $-\text{SO}_x-$ mit $X = 0, 1$ oder 2 ist, R_{14} und R_{15} jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sind und R_{16} eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 C-Atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter heterocyclischer Ring ist,

R_2 eine Gruppe $-\text{CH}(\text{R}_{21})\text{R}_{22}$, wobei R_{21} ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe oder ein ggf. substituierter Phenylring und R_{22} ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring sind, oder eine Gruppe $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{23})\text{R}_{24}$, mit R_{23} und R_{24} in der Bedeutung eines ggf. substituierten Phenylringes ist,

R_3 und R_4 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen sind und R_3 auch ein Halogenatom sein kann,

R_5 eine über den Rest Z verknüpfte Gruppe ist,

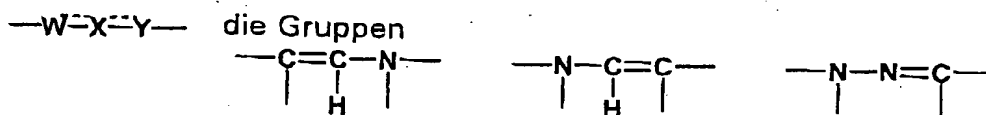


worin G $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}-$, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Z eine Direktbindung, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, die Gruppe $\text{CH}-\text{R}_{52}$ oder $-\text{CH}\text{R}_{52}-\text{CH}-\text{R}_{53}-$, wobei R_{52} und R_{53} unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe und n der Zahlen 1 und 2 haben, eine $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Dreifachbindung oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe $-\text{CR}_{52}=\text{CR}_{53}-$ oder $\text{C}=\text{CR}_{52}\text{R}_{53}$ ist, wobei R_{52} und R_{53} unabhängig voneinander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder

- 5 -

einer Alkylgruppe haben, L eine CH_2 - oder eine NH -Gruppe ist, Q eine Carbonyl- oder $-\text{SO}_x$ -Gruppe mit $x = 0, 1$ oder 2 ist und R51 eine ggf. durch eine Alkylgruppe substituierte Amino- oder eine gerade oder verzweigte, ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe oder eine ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3-7 Ringgliedern ist,

R6 die Gruppe $\text{CH}_2\text{-N(R61)R62}$ ist, wobei R61 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R62 eine Alkylgruppe oder eine ggf. substituierte Aralkylgruppe oder Heteroarylalkylgruppe mit 7- 20 C-Atomen sind und



in jeder Orientierung bedeuten kann, ferner alle Stereoisomeren der genannten Strukturen sowie Salze derselben mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

In den Verbindungen der Formel (1) bedeuten beispielhaft

In R1 *Gerade oder verzweigte Alkylkette:* Eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe, eine n- Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl-, n- Nonyl, n-Decyl-Gruppe. Die Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

Eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe,: eine Phenyl-, eine o-, m- p- Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,

- 6 -

3,4-, 3,5-Dimethyl-oder -Diethylphenylgruppe, eine o-, m-, p-Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodphenylgruppe oder eine Naphthylgruppe, Bevorzugt ist eine Phenylgruppe.

Eine ggf. substituierte Furan- oder Thiophengruppe: eine unsubstituierte 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-2-furyl- oder 2-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe. Bevorzugt ist eine 2-Thienyl oder 2-Furylgruppe.

Eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen: eine Benzylgruppe, eine 1-Phenyl-ethyl-, -propyl-, -butyl-, -hexyl-, -2-methylethyl-, -2-ethylethyl-, -2,2-dimethylethyl-gruppe, eine o-, m-, p-Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-Dimethyl- oder -Diethylbenzylgruppe, eine 2', 3', 4'- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodbenzylgruppe oder eine 2- oder 3-Naphthylmethylgruppe, eine 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentylgruppe.

- 7 -

Eine C₁-C₆-Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe.

5

Ein Cycloalkylrest: ein Cyclopropan-, Cyclobutan-, Cyclopentan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Dekahydronaphthalinrest.

10

Ein Cycloalkylalkylrest: ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-methylrest, ein 1-Cyclopropyl-, 1-Cyclobutyl-, 1-Cyclopentyl-, 1-Cyclohexyl-, 1-Cycloheptyl-ethylrest, ein 2-Cyclopropyl-, 2-Cyclobutyl-, 2-Cyclopentyl-, 2-Cyclohexyl-, 2-Cycloheptyl-ethylrest.

5

Ein Heterocyclischer Ring: eine unsubstituierte 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine unsubstituierte 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-pyridylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 5-Brom-, 4-Jod-2-pyridylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-pyridylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-

25

30

- 8 -

pyridylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-pyridylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-pyridylgruppe, eine 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinylgruppe, eine 3-, 4-, 5-, 6-Pyridazinylgruppe oder eine 2-oder 3-Pyrazinylgruppe.

In R2

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

Ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring: eine Phenyl-, eine o-, m-, p-Methyl-, -Ethyl-, -Propyl-, -Isopropylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dimethyl- oder -Diethylphenylgruppe, eine o-, m-, p- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodphenylgruppe, eine o-, m-, p-Trihalogenmethylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5 Di-trihalogen-phenylgruppe, eine o-, m-, p-Methoxy-, -Ethoxy-, -Propoxy-, -Isopropoxyphenylgruppe oder eine Naphthylgruppe. Bevorzugt ist eine 2,5-Difluorphenylgruppe.

In R3

25 und R4

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

In R5

30

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

- 9 -

In R6

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist eine Methylgruppe.

5

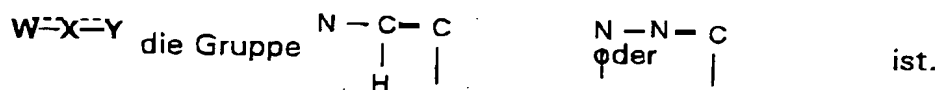
Eine Aalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen: eine Benzylgruppe, eine 1-Phenyl-ethyl-, -propyl-, -butyl-, -hexyl-, -2-methylethyl-, -2-ethylethyl-, -2,2-dimethylethylgruppe, eine o-, m- p-Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylbenzylgruppe, eine 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-, 3',5'-Dimethyl- oder -Diethylbenzylgruppe, eine 2'-, 3'-, 4'- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodbenzylgruppe, eine 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-, 3',5'-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodbenzylgruppe oder eine 2- oder 3-Naphthylmethylgruppe, eine 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentylgruppe.

10

15

Eine Heteroaralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen: eine 2-, 3- oder 4-Pyridyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2- oder 3-Furyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2- oder 3-Thienyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Indolyl-methyl-, -ethyl- oder -propylgruppe. Bevorzugt ist die Benzylgruppe.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), bei denen



Wenn R1 die Gruppe -CO-R11 ist, dann hat R11 beispielsweise die bevorzugte Bedeutung Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl, 2-Thienyl und 2-Furyl. Wenn R1 die Bedeutung -CO-OR12 hat, dann kann R12 beispielsweise bevorzugt Methyl, Ethyl oder i-Propyl sein.

30

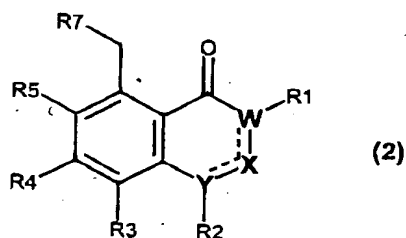
- 10 -

Weiterhin sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R² eine am aromatischen Ring durch ein oder mehrere Halogenatome, insbesondere Fluoratome substituierte aromatische Gruppe, z. B. eine Benzylgruppe, beispielsweise eine 2',6'-Difluorbenzylgruppe ist. Ebenfalls bevorzugt sind
 5 Verbindungen, bei denen mindestens einer von R³ und R⁴, insbesondere beide, Wasserstoffatome sind.

Eine bevorzugte Bedeutung von Z ist eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom, während G vorzugsweise eine -C=C-Gruppe bedeutet. L
 10 ist bevorzugt eine NH-Gruppe, während Q vorzugsweise eine Carbonylgruppe und R⁵¹ eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist. Besonders bevorzugte Bedeutungen für R⁶¹ sind Wasserstoffatome oder C₁-C₃-Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen und für R⁶² ein Aralkylrest, z.B. eine Benzylgruppe.

15 Die Herstellung der Verbindungen (1) erfolgt vorzugsweise durch

(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



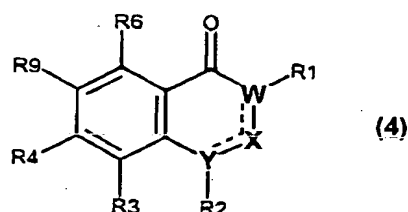
20 wobei R⁷ eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene
 25 Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)

- 11 -

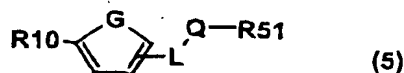
R8-N(R61)R62 (3)

wobei R8 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium- oder Bariumatom bedeutet und R61 und R62 die bei Verbindung (1) angegebenen Bedeutungen haben,

(b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (4)



worin R9 die Gruppe $-\text{OSO}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, ein Halogenatom, besonders ein Brom- oder Jodatom oder eine andere Abgangsgruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (5)

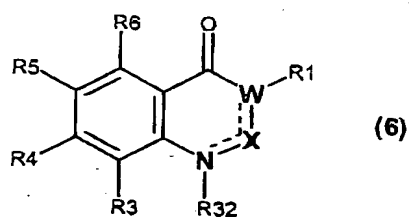


wobei R10 eine ein Metall enthaltende Gruppe, wie eine Trialkylzinnguppe, eine Halogenmagnesiumgruppe oder eine ein Nichtmetall enthaltende Gruppe, wie Bor, Silizium etc. enthaltende Gruppe, eine Dialkoxybor- oder eine Dihydroxyborgruppe, eine ggf. in ein Metallsalz, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupfersalz, überführte Hydroxy- oder Mercapto-

- 12 -

Gruppe, die Gruppe $-C\equiv C-R_{31}$ oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe $-CR_{52}=CR_{53}R_{31}$ oder $-CR_{31}=CR_{52}R_{53}$ ist, worin R_{31} eine ein Metall- oder ein Nichtmetall, wie Bor, Silizium etc. enthaltende Gruppe, wie eine Trialkylzinnggruppe, eine Halogenmagnesiumgruppe, eine Dialkoxybor- oder eine Dihydroxyborgruppe, ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit oder ohne Mitwirkung eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, Nickel, Palladium, Platin oder organische Derivate der genannten Metalle;

(c) wenn Y in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (6)



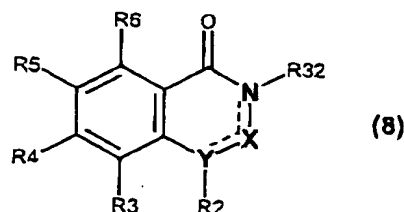
wobei R_{32} ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupferatom, bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (7)

$R_{33}-R_2$ (7)

wobei R_{33} eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe, bedeutet und R_2 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat, oder

- 13 -

- (d) wenn W in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (8)



wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupferatom, bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (9)

R33-R1 (9)

wobei R33 eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe, bedeutet und R1 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) können als Antagonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons beispielsweise zur männlichen Fertilitätskontrolle, zur Hormontherapie, zur Behandlung weiblicher Sub- und Infertilität, zur weiblichen Empfängnisverhütung und zur Tumorbekämpfung eingesetzt werden.

In der männlichen Fertilitätskontrolle bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Verringerung der Spermatogenese. Vorzugsweise erfolgt eine kombinierte Verabreichung mit Androgenen, z.B. Testosteron oder Testosteron-Derivaten, wie etwa Testosteronestern. Die Verabreichung der

- 14 -

Testosteron-Derivate kann beispielsweise durch Injektion, z.B. durch intramuskuläre Depotinjektion erfolgen.

Auch in der Hormontherapie, beispielsweise zur Behandlung von Endometriose, Uterus-Leiomyomen und uterinen Fibroiden können die Verbindungen (1) gegebenenfalls in Kombination mit anderen Hormonen, z.B. Östrogenen oder/und Progestinen, eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen GnRH-Antagonisten und gewebe selektiven partiellen Östrogenagonisten wie Raloxifen®. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) zur Erhöhung der weiblichen Fertilität, beispielsweise durch Induzierung der Ovulation, und der Behandlung von Sterilität eingesetzt werden.

Andererseits sind die Verbindungen (1) auch für die Empfängnisverhütung bei Frauen geeignet. So kann der GnRH-Antagonist an den Tagen 1 bis 15 des Zyklus zusammen mit Östrogen, vorzugsweise mit sehr geringen Östrogendosierungen, verabreicht werden. An den Tagen 16 bis 21 des Einnahmezyklus wird Progestagen der Östrogen-GnRH-Antagonist-Kombination zugesetzt. Der GnRH-Antagonist kann kontinuierlich über die gesamte Zyklusdauer verabreicht werden. Auf diese Weise kann eine Verringerung der Hormondosierungen und somit eine Verringerung der Nebenwirkungen von unphysiologischen Hormonspiegeln erreicht werden. Weiterhin können vorteilhafte Wirkungen bei Frauen erzielt werden, die an polyzystischem Ovariensyndrom und Androgen-abhängigen Erkrankungen wie Akne, Seborrhoe und Hirsutismus leiden. Auch ist eine verbesserte Zykluskontrolle gegenüber bisherigen Verabreichungsmethoden zu erwarten. Weitere Indikationen sind benigne Prostatahyperplasie, Gonadenprotektion bei Chemotherapie, kontrollierte Ovarienstimulation/ künstliche Reproduktionstechniken, frühkindliche Entwicklungsstörungen, z.B. Pubertas praecox und polyzystische Ovarien.

- 15 -

Schließlich können die erfindungsgemäßen GnRH-Agonisten auch für die Behandlung von hormonabhängigen Tumorerkrankungen, wie prämenopausalem Brustkrebs, Prostatakrebs, Eierstockkrebs und Endometriumkrebs eingesetzt werden, indem sie die endogenen Sexualsteroidhormone unterdrücken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) sind als GnRH-Antagonisten zur Verabreichung für den Menschen, jedoch auch für veterinärmedizinische Zwecke, z.B. bei Haus- und Nutztieren, aber auch bei Wildtieren geeignet.

Die Verabreichung kann auf bekannte Art und Weise beispielsweise oral, topisch, rektal, intravaginal, nasal oder durch Injektionen erfolgen. Die orale Verabreichung ist bevorzugt. Die Verbindungen (1) werden in eine verabreichungsfähige Form gebracht und gegebenenfalls mit pharmazeutisch akzeptablen Träger- bzw. Verdünnungsmitteln vermischt werden. Die orale Verabreichung kann beispielsweise in fester Form als Tablette, Kapsel, Dragee oder Pulver, jedoch auch in Form einer trinkbaren Lösung erfolgen. Die nicht orale Verabreichung kann beispielsweise durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion oder durch Salben, Cremes oder Suppositorien erfolgen. Gegebenenfalls kann auch eine Verabreichung als Retardform erfolgen. Die Dosierung kann je nach Art der Indikation, der Schwere der Erkrankung, dem Alter, Geschlecht, Körpergewicht und der Sensitivität des zu behandelnden Subjekts variieren. Vorzugsweise werden Dosierungen von 0,01 bis 30 mg, besonders bevorzugt von 0,1 bis 3 mg und am meisten bevorzugt von 0,1 bis 1 mg pro kg Körpergewicht und Tag verabreicht. Die Verabreichung kann in einer einzigen Dosis oder mehreren getrennten Dosierungen erfolgen.

Im Folgenden ist eine Reihe besonders bevorzugter Verbindungen (1) aufgelistet:

- 16 -

Besonders bevorzugte Verbindungen

	6-(4-Acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-(4-Acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(4-Acetamidophenyl)-3-isobutyryl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin
	6-(2-Acetamido-5-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-isopropylester
	6-(3-Acetamido-6-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-(5-Acetamido-2-thienyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-[1-(4-Acetamidophenyl)-vinyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

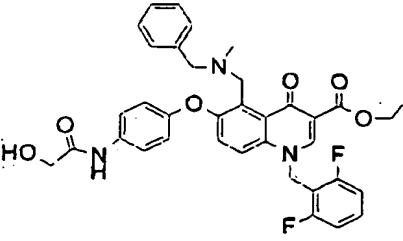
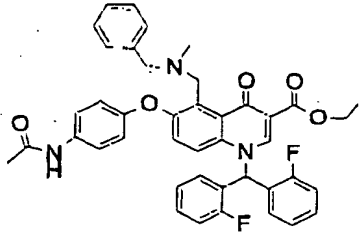
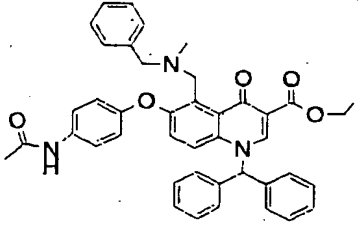
www.schering.com

- 17 -

	R- und S- und R,S-6-[1-(4-Acetamidophenyl)-ethyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	5-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-methansulfonylamidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(3-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(2-Acetamido-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(2-Methylaminocarbonyl-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-yl]-methyl]-3-pyridin-2-yl-harnstoff
	1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-yl]-oxy]-3-pyridin-2-yl-harnstoff

20020226001

- 18 -

	6-(4-Hydroxyacetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-[bis-(2-fluor-phenyl)-methyl]-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-diphenylmethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

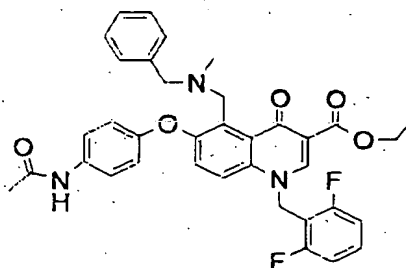
- 19 -

Weiterhin soll die Erfindung durch die folgenden Beispiele erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

5 Beispiel 1

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



78 mg 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 3 ml Dimethylformamid, wurden mit 84 l N-Methylbenzylamin und 84 l N,N-Diisopropyl-ethylamin bei 0°C versetzt und bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 20 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und danach mit n-Hexan gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhält 70 mg der Titelverbindung.

NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 1.9 (s; 3H; NCH₃); 2.05 (s; 3H; CH₃); 3.55 (s; 2H; NCH₂); 4.27 (q; 2H; OCH₂); 4.91 (s; 2H; NCH₂); 5.68 (s; 2H; NCH₂); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.1-7.22 (m; 7H; ArCH); 7.26 (d; 1H; ArCH); 7.42-7.6 (m; 4H; ArCH); 8.72 (s; 1H; NCH); 9.9 (s; 1H; NH)

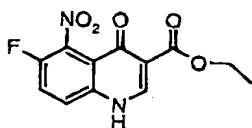
MS: FAB: M⁺ + 1 = 526 [M = 525]

- 20 -

Das Ausgangsmaterial, 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluor-benzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, wurde auf folgendem Weg erhalten:

5

a. 1,4-Dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester



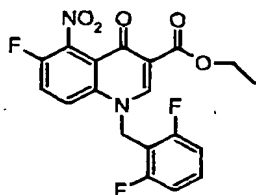
10 50 g 4-Fluor-3-nitroanilin und 69 g Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester wurden 3 Stunden auf 120°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf n-Hexan gegeben, 2 Stunden gerührt und das kristalline Material abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält 93 g N-(4-Fluor-3-nitrophenyl)-aminomethylenmalonsäure-diethylester. In 3 Portionen zu 31 g
15 wird dieser zu jeweils 150 ml eines auf 260°C vorgeheizten Gemisches aus 26,5% Diphenyl und 73,5% Diphenylether (DOWTHERM A®) gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit 500 ml n-Hexan verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Man erhält insgesamt
20 64 g eines Gemisches von 1,4-Dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester und von 1,4-Dihydro-6-fluor-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester.

NMR: = 1.31 (t; 3H; CH₃); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 7.88 (s; 1H; ArCH; Isomer A); 7.92 (s; 1H; ArCH; Isomer A); 8.1 (d; 1H; ArCH; Isomer B); 8.45 (d; 1H; ArCH; Isomer B); 8.59 + 8.69 (2s; je 1H; NCH; A + B)

MS: E I: M⁺ = 280 [M = 280]

- 21 -

b. 1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester

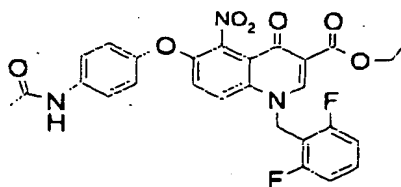


22 g des vorstehend beschriebenen Gemisches werden in 500 ml Dimethylformamid mit 16 g Kaliumcarbonat und 23,7 g 2,6-Difluorbenzylbromid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum werden 500 ml n-Hexan zugegeben und es wird 15 Minuten gerührt. Nach Dekantieren der Hexanphase wird der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält 10,4 g der Titelverbindung.

NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 5.84 (s; 2H; NCH₂); 7.15 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.45 - 7.55 (m; 1H; ArCH); 7.92 (dd; 1H; ArCH); 8.04 - 8.14 (m; 1H; ArCH); 8.96 (s; 1H; NCH);

MS: EI: M⁺ = 406 [M = 406]

c. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



- 22 -

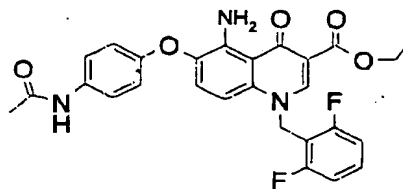
3,74 g 4-Acetamidophenol in 40 ml Dimethylformamid werden mit 733 mg Natriumhydrid (80% in Mineralöl) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird diese Lösung zu 5 g der vorstehend beschriebenen Verbindung, gelöst in 40 ml Dimethylformamid, gegeben.

- 5 Nach 5 Stunden bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf Eiswasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan / 2-Propanol 95:5) erhält man 5,17 g der Titelverbindung.

10 NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 2.03 (s; 3H; CH₃); 4.27 (q; 2H; OCH₂); 5.79 (s; 2H; NCH₂); 7.01 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.23 (m; 2H; ArCH); 7.43 - 7.56 (m; 2H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.8 (d; 1H; ArCH); 8.93 (s; 1H; NCH); 9.97 (1H; S; NH)

MS: E I: M⁺ = 537 [M = 537]

- 15 d. 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-amino-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



20 5,1 g der vorgenannten Verbindung werden in 650 ml Methanol mit 510 mg Palladium/Kohle (10%) hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator und Eindampfen erhält man 4,55 g der Titelverbindung.

25 NMR: = 1.29 (t; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 3.25 (s; 2H; NH₂); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 5.55 (s; 2H; NCH₂); 6.55 (d; 1H; ArCH); 6.86 (d; 2H; ArCH); 7.07 (d; 1H; ArCH); 7.1 - 7.22 (m; 2H; ArCH);

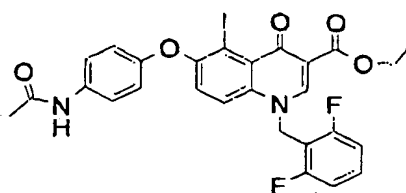
- 23 -

7.4 - 7.55 (m; 3H; ArCH); 8.71 (s; 1H; NCH); 9.8 (s; 1H, NH);

MS: E I: $M^{\oplus} = 507$ [M = 507]

5

e. **6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-jod-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



10

15

20

2 g der vorgenannten Verbindung werden im Gemisch von 24 ml konzentrierter Schwefelsäure und 12 ml Wasser gelöst und bei 0°C mit 325 mg Natriumnitrit in 4 ml Wasser versetzt. Nach 15 Minuten wird mit Natriumbicarbonatlösung ein pH von 3 eingestellt und 100 mg Harnstoff zugegeben. Dann werden 723 mg Kaliumjodid in 0,5 ml Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan / Methanol (95:5, v/v) wird die organische Phase mit wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-15% Isopropanol) erhält man 697 mg der Titelverbindung.

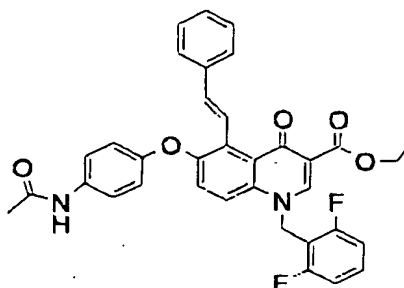
25

NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 5,71 (s; 2H; NCH₂); 6.83 (d; 2H; ArCH); 7.1 - 7.2 (2H; m; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.41 - 7.63 (m; 4H; ArCH); 8.83 (s; 1H; N-CH); 9.95 (s; 1H; NH)

MS: es: $M^{\oplus} + 1 = 493$ [M = 492]

- 24 -

f. **6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-5-styryl-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



5

550 mg der oben genannten Jodverbindung, 198 mg Styrylboronsäure, 55 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0), 1,1 ml 2 molare Natriumcarbonatlösung, 2,2 ml Ethanol und 22 ml Toluol werden 6
10 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird Wasser zugesetzt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-10% Isopropanol) gereinigt. Man erhält 902 mg der Titelverbindung.

15

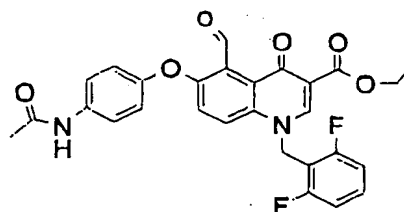
NMR: = 1.28 (t; 3H; CH₃); 2.0 (s; 3H; CH₃); 4.24 (q; 2H; OCH₂); 5.7 (s; 2H; N-CH₂); 6.75 - 6.85 (m; 3H; ArCH; CH=CH); 7.08 - 7.28 (m; 3H; ArCH); 7.3 - 7.68 (m; 9H; ArCH); 7.86 (d; 1H; CH=CH); 8.75 (s; 1H; NCH); 9.72 (1H; S; NH)

20 MS: es: M⁺ + 1 = 595 [M = 594]

g. **6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-formyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**

25

- 25 -

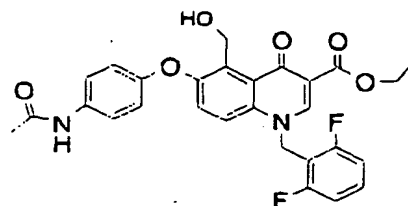


450 mg der oben genannten Styrylverbindung werden in 25 ml Tetrahydrofuran und 7 ml Wasser gelöst und mit 0,11 ml einer 2,5
 5 prozentigen Lösung von Osmiumtetroxid in tert. Butanol versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 482 mg, nach 20 und 22 Stunden 100 mg und nach 24 Stunden weitere 100 mg Natriumperjodat zugesetzt. Nach 26 Stunden wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird
 10 eingedampft. Man erhält 352 mg der Titelverbindung als Schaum.

NMR: = 1.29 (t; 3H; CH₃); 2.01 (s; 3H; CH₃); 4.27 (q; 2H; OCH₂);
 5.71 (s; NCH₂); 6.91 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.4 (d; 1H; ArCH); 7.43 - 7.64 (m; 3H; ArCH); 7.72
 15 (d; 1H; ArCH); 9.0 (d; 1H; NCH); 9.97 (s; 1H; NH); 10.44 (s; 1H; CHO)

MS: FAB: M⁺ + 1 = 521 [M = 520]

20 h. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



- 26 -

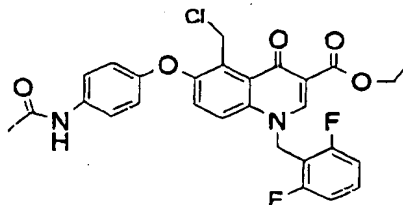
300 mg des oben genannten Aldehyds werden in 13,8 ml Essigsäure gelöst und im Abstand von 10 Minuten mit 3 Portionen von je 10 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-10% Isopropanol) erhält man 129 mg der Titelverbindung als Schaum.

10 MNR: = 1.31 (t; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 4.27 (q; 2H; OCH₂); 4.86 (d; 2H; OCH₂); 5.12 (t; 1H; OH); 5.8 (s; 2H; NCH₂); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.38 (d; 1H; ArCH); 7.42 - 7.59 (m; 3H; ArCH); 7.63 (d; 1H; ArCH); 8.94 (s; 1H; NCH); 9.5 (s; 1H, NH)

15 MS: FAB: M⁺ + 1 = 523 [M = 522]

20

i. 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-chlormethyl-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



25

80 mg des vorstehend genannten Alkohols werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 20 Minuten bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert und

- 27 -

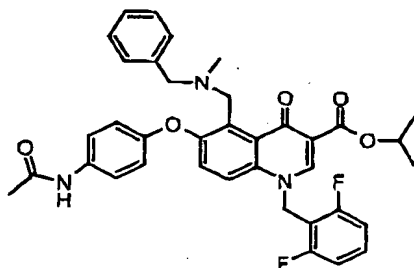
die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Man erhält 80 mg der Titelverbindung als Schaum.

5 NMR: = 1.33 (t; 3H; CH₃); 2.07 (s; 3H; CH₃); 4.3 (q; 2H; OCH₂); 5.66 (s; 2H; CH₂Cl); 5.75 (s; 2H; NCH₂); 6.98 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.53 (t; 1H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.68 (d; 1H; ArCH); 8.82 (s; 1H; NCH); 9.98 (s; 1H; NH)

10 MS: es: M⁺ + 1 = 541 / 543 [M = 540/542]

20 **Beispiel 2**

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester



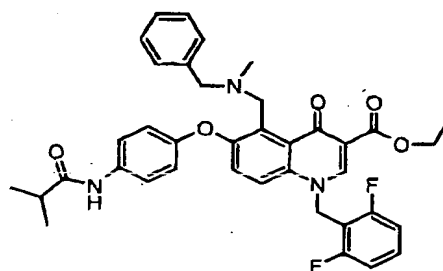
25 Diese Verbindung entsteht aus 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-

- 28 -

carbonsäure-ethylester durch Erhitzen mit Titan-tetraisopropylat in Isopropanol.

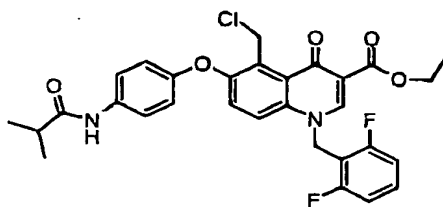
Beispiel 3

- 5 **5-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



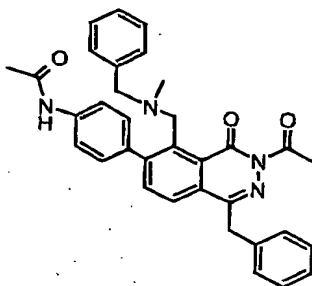
- 10 Diese Verbindung entsteht analog Beispiel 1 aus 5-(Chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester und N-Methylbenzylamin als Schaum.

- a. **5-(Chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



- 20 Diese Verbindung wird erhalten, wenn man in Beispiel 1/c. 4-Isobutyramidophenol anstelle 4-Acetamidophenol verwendet und analog Beispiel 1/d. bis Beispiel 1/i. weiter umsetzt.

- 29 -

Beispiel 4**3-Acetyl-6-(4-acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on**

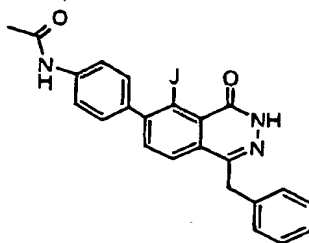
5

Man erhält die Titelverbindung, indem man 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid umsetzt.

10

6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on erhält man auf folgendem Wege:

15

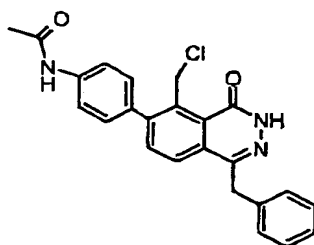
a. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl- 5-jod-phthalazin-4-on

20

1-Benzyl-5,6-dijod-phthalazin-4-on (Indian J. Chem. 16B, 1978, 301-304) werden analog Beisp. 1/f. mit 1 Äquivalent 4-Acetamidophenyl-boronsäure umgesetzt. Die Titelverbindung erhält man rein durch Chromatographie an Kieselgel.

- 30 -

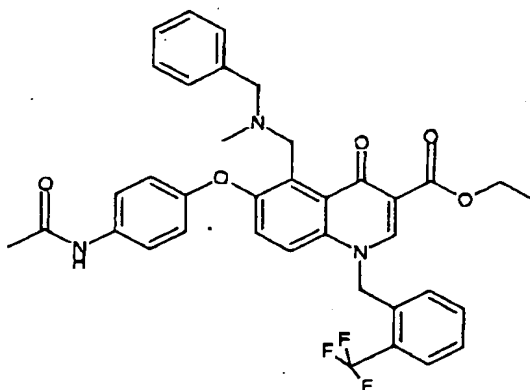
b. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-chlormethyl-phthalazin-4-on



- 5 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl- 5-jod-phthalazin-4-on wird analog Beispiel 1 / f.-i. weiter zur Titelverbindung umgesetzt.

Beispiel 5

10 6- (4-Acetamidophenoxy) - 5- (N-benzyl - N - methylamino -methyl) -1,4-dihydro - 4-oxo - 1 - (2'- trifluormethylbenzyl) - chinolin - 3-carbonsäure - ethylester



130 mg (0,226 mmol) 6-(4-Acetamidophenoxy)-5- (chlormethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluormethylbenzyl)-chinolin-3-carbonsäure-ethylester,
 25 gelöst in 5 ml DMF, werden bei -5° C mit 125 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin und 126 µl (0,97 mmol) N-Benzyl-methylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt anschließend das Reaktionsgemisch zu 50 ml gesättigter

- 31 -

Natriumbicarbonatlösung. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Elutionsmittel aus 90 Teilen Dichlormethan, 10 Teilen Ethanol und 1 Teil konz. Ammoniak
5 (R_f : 0,38).2

Es werden 45 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

MS / Molpeak, M⁺ = 658

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluormethylbenzyl)- chinolin-3-carbonsäure-ethylester
10 wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter Verwendung von 2'-Trifluormethyl-benzylbromid an Stelle von 2,6-Difluormethylbenzylbromid hergestellt.

15 **Beispiel 6**

6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

20 35 mg (0.061 mmol) 6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 1.3 l DMF, werden bei 0°C mit 35 l N,N-Diisopropyl-ethylamin und 35 l (0.25 mmol) N-Methylbenzylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt
25 dann das Reaktionsgemisch zu 10 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der angefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Hexan gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

Es werden 27 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

30 MS (esi): M⁺ + 1 = 626 [M = 625]

- 32 -

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter Verwendung von 4-Hydroxy-N-methylbenzoesäureamid an Stelle von 4-Acetamidophenol hergestellt.

10

Beispiel 7

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylamino-methyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

15 45 mg (0.081 mmol) 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 1.7 ml DMF, werden bei 0°C mit 46 l N,N-Diisopropyl-ethylamin und 46 l (0.33 mmol) N-Methylbenzylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt dann das
20 Reaktionsgemisch zu 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der angefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Hexan gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

Es werden 32 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

25 MS (esi): $M^+ + 1 = 639$ [$M = 638$]

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter
30 Verwendung von 1-Chlormethylnaphthalin an Stelle von 2,6-Difluormethylbenzylbromid hergestellt.

Beispiel 8

Nachweis der antagonistischen Wirkung

a) Materialien

5 Buserelin wurde von Welding (Frankfurt/Main, Deutschland) bezogen. Die Verbindung wurde mit ^{125}I durch Verwendung der Chloramin T-Methode und Na^{125}I (4000 Ci/mmol; Amersham-Buchler, Braunschweig, Deutschland) markiert. Die markierte Substanz wurde durch Reverse Phase HPLC auf einer Spherisorb ODS II-Säule (250 x 4 mm, Teilchengröße 3 μm)
10 durch Elution mit 50 % Acetonitril/0,15 % Trifluoressigsäure bei einer Fließrate von 0,5 ml/min aufgereinigt. Die spezifische Aktivität war 2000 Ci/mmol.

Alle anderen Chemikalien wurden aus kommerziellen Quelle im höchsten
15 verfügbaren Reinheitsgrad bezogen.

b) Zellkultur

Alpha T3-1-Zellen (Bilezikjian et. al., Mol. Endocrinol 5 (1991), 347-355) wurden in DMEM-Medium (Gibco-BRL, Eggenstein-Leopoldshafen, Deutschland) mit Penicillin (100 I.U./ml), Streptomycin (0,1 mg/ml) und
20 Glutamin (0,01 mol/l) und 10 % fötalem Kälberserum (FCS; PAA Laboratories, Coelbe, Deutschland) auf Plastikgewebekulturplatten (Nunc, 245 x 245 x 20 mm) kultiviert. CHO-3-Zellen (Schmid et. al., J. Biol. Chem. 275 (2000), 9193-9200) wurden unter identischen Bedingungen
25 kultiviert, abgesehen davon, dass Ham's F12-Medium (Gibco-BRL) verwendet wurde.

10 konfluente Zellkulturplatten wurden zweimal mit 50 ml Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) gespült. Die Zellen wurden durch Abschaben
30 mit einem Gummischaber in 5 ml PBS geerntet und durch Zentrifugation bei 800 Upm für 10 min in einer Laborzentrifuge (Heraeus) sedimentiert. Das Zellpellet wurde in 5 ml 0,25 mol/l Saccharose/0,01 mol/l Triethanolamin,

- 34 -

pH 7,4 resuspendiert. Die Zellen wurden durch drei Zyklen Einfrieren in Trockeneis/Ethanolbad und Auftauen bei Raumtemperatur lysiert. Das Lysat wurde bei 900 Upm für 10 min zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde bei 18.000 Upm in einem Sorvall SS34 Rotor für 30 min zentrifugiert. Das Pellet (Zellmembranen) wurde durch Pottern in 5 ml Assaypuffer (0,25 mol/l Saccharose, 0,01 mol/l Triethanolamin, pH 7,5, 1 mg/ml Ovalbumin) suspendiert und in 200 μ l Aliquots bei -20 °C aufbewahrt. Die Proteinbestimmung erfolgte nach der Methode von Bradford (Anal. Biochem. 72 (1976), 248-254).

c. Rezeptorassay

Bindungsuntersuchungen für Kompetitionskurven wurden als Triplikate durchgeführt. Eine Testprobe enthielt 60 μ l Zellmembransuspension (10 g Protein für T3-1-Zellen oder 40 g Protein für CHO3-Zellen), 20 μ l 125 I markiertes Buserelin (100.000 lpm pro Probe für Kompetitionskurven und zwischen 1.500 und 200.000 lpm für Sättigungsexperimente) und 20 μ l Testpuffer oder Testverbindungslösung. Die Testverbindungen wurden in destilliertem Wasser oder 50 % Ethanol gelöst. Serielle Verdünnungen (5×10^{-6} mol/l bis 5×10^{-12} mol/l) wurden in Testpuffer hergestellt. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart eines Überschusses an unmarkiertem Buserelin (10^{-6} mol/l) bestimmt. Die Testproben wurden für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Gebundener und freier Ligand wurden durch Filtration (Whatman GF/C-Filter 2,5 cm Durchmesser) unter Verwendung einer Amicon 10x Sammelvorrichtung getrennt und zweimal mit 5 ml 0,02 mol/l Tris/HCl, pH 7,4 gewaschen. Die Filter wurden mit 0,3 % Polyethylenimin (Serva; Heidelberg, Deutschland) für 30 min befeuchtet, um die unspezifische Bindung zu verringern. Die durch die Filter zurückgehaltene Radioaktivität wurde in einem 5 Kanal-Gamma-Zähler (Wallac-LKB 1470 Wizard) bestimmt.